Genexpressionstests in der Brustkrebstherapie (Biomarker-Tests)

bcaction.de/genexpressionsprofile-brustkrebs

28. Dezember 2007

(Last Updated On: 20. Dezember 2018)
Bericht: Beate Schmidt & Gudrun Kemper

> Stand 09/2018 zum Testverfahren mit Oncotype DX s. IQWiG bewertet Biomarker-Test Oncotype DX bei Brustkrebs als vorteilhaft für bestimmte Patientinnen
>
> Stand 2013: Eine Zusammenfassung zum Stand vorhandener Testverfahren bietet auch der Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzionom […] v. 02.10.2013 des GKV-Spitzenverband der Krankenkassen (Webseite des GBA), der verfügbare Testverfahren betrachtet und zu einer ebenfalls recht kritischen Einschätzung gelangt: „Offen ist dagegen, ob der Verzicht auf die Chemotherapie tatsächlich zu Recht erfolgt und ob insofern daraus Folgekosten erwachsen.“

Für Frauen mit Brustkrebs in frühen Tumorstadien sind mittlerweile zahlreiche experimentelle Testverfahren im Angebot, die zusätzliche Informationen zu dem individuell vorliegenden Tumor liefern sollen. Diverse Beiträge in unterschiedlichen Medien berichteten bereits über diese Testverfahren. Auch haben die Hersteller mittlerweile diverse deutschsprachige Webseiten zu ihren Produkten veröffentlicht. In die Entwicklung der Testverfahren sind hohe Summen investiert worden, entsprechend hoch ist der Erwartungsdruck bei der Etablierung der Tests.

Die Tests, die lediglich für Frauen mit Ersterkrankung und Hormonrezeptor positivem Brustkrebs möglicherweise einmal hilfreich sein könnten, sind nach wie vor nicht ausreichend evaluiert. Ihre Zuverlässigkeit ist also bisher nicht ausreichend belegt, und die Ergebnisse können für betroffene Frauen sehr belastend sein, wenn sie nach einem solchen Test erfahren, dass sie einer Hochrisikogruppe angehören. Auch ein niedriges Metastasierungsrisiko kann Ergebnis des Tests sein, mit den gleichen Einschränkungen für die Richtigkeit. Ob Frauen deswegen auf Therapien verzichten möchten, können nur sie allein im informed consent, also informiert über die Zusammenhänge, entscheiden.

Die National Breast Cancer Coalition (NBCC, größter Zusammenschluss von Frauenorganisationen und Fachexpertinnen zu Brustkrebs in den USA) stellte ihre Position zu Genexpressionsprofilen [1] erstmals im April 2005 vor, eine Aktualisierung erfolgte im Oktober 2006 und März 2007. Auf unserer Webseite haben wir über dieses Positionspapier erstmals im August 2007 berichtet.

Die „Übertherapie“ ist ein wissenschaftlich weit beachtetes Thema im Zusammenhang mit Brustkrebs. Immer mehr, massivere – und länger andauernde – Therapien werden miteinander gekoppelt und verursachen auch viele, mitunter gravierende Nebenwirkungen. Es ist schwierig, den optimalen Weg im Spektrum von Nutzen und Schaden bei einer „Ersttherapie“ von Brustkrebs zu bestimmen. Leitlinien und die interdisziplinäre Zusammenarbeit von ExpertInnen sollen helfen, die geeignete Therapie zu finden. Ob im Zusammenhang von Screening oder therapeutischen Maßnahmen, mit der individuellen Patientin im Blick bleibt es schwer, herauszufinden, welche Frau von den Therapien profitiert. Auch die NBCC weist in ihrem Positionspapier darauf hin, dass es lange bekannt ist, dass viele Frauen, bei denen die Diagnose Brustkrebs gestellt wird, Therapien erhalten, die sie nicht benötigen und von denen sie nicht profitieren werden. Der Preis des als „Überbehandlung“ bekannten Phänomens sei beträchtlich in Hinsicht auf die Kurzzeit- und Langzeittoxizität („Giftigkeit“), negative Auswirkungen wie etwa Nebenwirkungen von Medikamenten, Einbuße von kurzfristiger und langfristiger Lebensqualität und nicht zuletzt in Bezug auf unnötige Geldausgaben, so betont die NBCC.

In der Forschung hat man gerade erst damit begonnen, mit den seit kurzem verfügbaren Technologien den Versuch zu unternehmen, mit einer gewissen wissenschaftlichen Sicherheit diejenigen Frauen vielleicht besser zu bestimmen, die eine Therapie nicht benötigen, so vorsichtig beschreibt es die NBCC.[2] Deswegen sei es sehr wichtig, zuverlässigere und präzisere Wege ausfindig zu machen, um herauszufinden, welche Patientinnen von einer speziellen Brustkrebstherapie profitieren und welche nicht.

Ein großer Teil der gegenwärtigen Krebsforschung konzentriere sich darauf, Wege zu finden, Eigenschaften der Krebszellen individueller Tumoren besser zu verstehen. Ein solches Verständnis würde es ÄrztInnen erlauben, besser zu erkennen, welche Krebsarten bestimmte Therapien nicht benötigen, und Therapien für diejenigen zu entwickeln, die sie benötigen, so auch die Hoffnung der NBCC. Jede lebende Zelle trägt Gene in sich, die die Produktion spezifischer Proteine steuern. Krebszellen sollen nun über eine zu hohe oder zu geringe Produktion der Proteine identifiziert werden. Eine solche Unter- oder Überproduktion von Proteinen sei typisch für Zellen mit einer Funktionsstörung – wie Krebszellen, erklärt die NBCC.

Das heutige Verständnis der Gene in einer menschlichen Zelle habe zusammen mit der Entwicklung neuer Technologien verschiedene Möglichkeiten eröffnet, die Funktion der Gene in normalen Zellen mit ihrer Funktion in Krebszellen zu vergleichen. Solche Vergleiche erlaubten ForscherInnen, Gene auszuwählen, die zuverlässig zwischen Krebszellen und gesunden Zellen unterscheiden helfen. Sobald ein eindeutiges Muster identifiziert ist, das die Krebszellen von den normalen Zellen unterscheidet, hofft man darauf, dass damit eine Vorhersage über Eigenschaften von Krebszellen, etwa in Bezug auf das Teilungsverhalten, möglich wird.

Inhalt [Ausblenden]

Was ist ein Genexpressionsprofil?

Bei einem „Genexpressionsprofil“ für Brustkrebsgewebeproben werden Gene aus einzelnen Zellen, die mit Brustkrebs in Verbindung gebracht werden, identifiziert und man versucht, die Aktivität in den Krebszellen zu messen. Verschiedene Techniken stehen inzwischen zur Verfügung, und es kommen immer neue hinzu. Eine sogenannte „Microarray-Analyse“ misst die Genaktivität in „frischen“ („unkonservierten“) Gewebeproben. Diese Analyse kann nicht mit Gewebeproben durchgeführt werden, die bereits paraffiniert und auf diese Art konserviert wurden. Hier wird also das „frische“, unkonservierte Gewebe – direkt nach einer OP z.B. – benötigt, um Genexpressionprofile zu nutzen. Auch eine Methode, die als „Reverse Transcriptase-Polymerase-Kettenreaktion“ (RT-PCR) bekannt ist, eignet sich zur Messung der Genexpression. Unterschiedliche Arbeitsweisen und Praxis in der Pathologie haben in unterschiedlichen Teilen der Erde zu verschiedenen Methoden der Gewebeaufarbeitung sowie auch zur Entwicklung unterschiedlicher Tests geführt, bei denen jeweils ganz unterschiedliche Gensätze genutzt werden.

Welche Tests werden bisher eingesetzt?

In Europa wurde mit dem Microarray-Verfahren bei Tumoren von nodal-negativen Patientinnen im Frühstadium von Brustkrebs die Brauchbarkeit von zwei unterschiedlichen Gensätzen untersucht. Der eine Gensatz nutzt 70, der andere 76 Gene.[3] [4] Diese beiden Gensätze haben nur drei Gene gemeinsam.[5] Trotz dieses Unterschieds haben beide Gensätze, so berichtet die NBCC, „vielversprechende Ergebnisse“ gezeigt.[6] Ein kommerzieller Test, der auf dem Gensatz mit 70 Genen basiert, ist unter dem Produktnamen „MammaPrint®“ (Hersteller Agendia, Laura van’t Veer) verfügbar. In Europa setzt hier ein großes europäisches Forschungsprojekt an, das u.a. mit Geldern der europäischen Union gefördert wird (Transbig mit der sog. „MINDACT“-Studie).
Das „RT-PCR-Verfahren“ wurde in den USA anhand von Brustkrebszellen von nodal-negativen, Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen untersucht. Eine Signatur mit 21 Genen, kommerzieller Produktname „Oncotype DX™ „, ist ebenfalls in den USA erhältlich. Die National Breast Cancer Coalition hatte zu diesem Test ein Infopapier herausgegeben, dass mittlerweile jedoch nicht mehr online ist. Bei den Gensignaturen von Oncotype DX™ und MammaPrint® stimmt lediglich ein einziges Gen überein. Gründe für den sehr geringen Grad an Überschneidung zwischen den verschiedenen Gensignaturen, die untersucht werden, können lt. Information der NBCC etwa Unterschiede in der Gewebeaufbereitung, in den Labormethoden und in den Messtechniken, die in den einzelnen Einrichtungen und Ländern angewendet werden, sein. Ob nachgewiesen werden kann, dass eine der vorhandenen Signaturen anderen erheblich überlegen ist bzw. wie schnell weitere neue Signaturen gefunden werden, die eine vielleicht bessere Prognosequalität haben, weiß man bisher noch nicht so genau, jedoch gibt es die ersten Berichte auch zu preiswerten Verfahren. „Konkurrenzprodukte“ werden bei „Innovationen“ mit ähnlichem Wirkungsspektrum tendenziel eher nicht miteinander verglichen.

Wie die Erfahrungswerte bei anderen konkurrierenden Produkten im Onkologiebereich zeigen, werden prinzipiell notwendige vergleichende Untersuchungen oft nicht durchgeführt, so dass es für Patientinnen schwer bleibt, sich zu orientieren oder gar eine Auswahl zu treffen. Wir bräuchten zusätzliche Studien zur Wertigkeit und mehr klinische Erfahrungen, um die Zuverlässigkeit der Genexpressions-Profile für die Voraussage eines Tumorrezidivs und das Ansprechen auf spezifische Therapien zu belegen. Bisher sind die Tests von Genexpressionprofilen nur bei Gewebeproben gemacht worden, die man „auf Lager“ hatte, die also rückschauend („retrospektiv“) betrachtet wurden.

Die TAILORx-Studie

Die NBCCF hat sich für die erste in Aussicht stehende Phase-III-Studie, die „TAILORx-Studie“, bei der Oncotype DX™ eingesetzt wurde, mit der Eastern Cooperative Oncology Group zusammengeschlossen. „TAILORx“ steht für „Trial for Assigning IndividuaLized Options for Treatments (Rx)“ = **„Versuch zur Bestimmung von individualisierten Therapiemöglichkeiten“**. Diese Studie versucht demnach zu bestimmen, ob bei bestimmten Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium eine adjuvante hormonelle Therapie allein ebenso wirkungsvoll ist, wie eine adjuvante hormonelle Therapie plus Chemotherapie.

Vorschriften zu Tests für Genexpressions-Profile

Obgleich die Hersteller eine FDA-Zulassung beantragen können, ist diese keine Vorbedingung für die Vermarktung der Gewebetests. MammaPrint hat inzwischen eine Zulassung zur Testung auf ein mögliches Rezidivrisiko, jedoch keine Zulassung dafür, ob eine bestimmte Therapie ansprechen kann oder nicht. Für Oncotype DX steht die FDA-Zulassung noch aus [s. Fact Sheet NBCC Stand 2011/09]. So müssen VerbraucherInnen auf die relativ mageren Daten bereits publizierter Untersuchungen vertrauen, um Schlussfolgerungen über die Nützlichkeit dieser Tests [7] zu ziehen. In Deutschland werden die Kosten für die Tests von den gesetzlichen Krankenkassen entsprechend bisher nicht übernommen.

Grenzen der Tests

Es gibt eine Reihe wichtiger Fragen zu dieser Art Tests, die Verbraucherinnen kennen müssen, z.B.: Tests für die Erstellung einer Prognose bei Brustkrebs sind bisher nur für spezifische Tumorarten bzw. Situationen eingesetzt worden:

> **„MammaPrint®“** ist z.B. für Brustkrebs im Frühstadium (Tumorstadium I oder II), der noch nicht in die axillären Lymphknoten metastasiert hat, entwickelt worden.
>
> **„Oncotype DX™“** wurde für Brustkrebs im Frühstadium bei Östrogenrezeptor-positiven Tumoren entwickelt, wenn die Lymphknoten noch tumorfrei sind.
>
> Die Studien haben noch keine Patientinnen mit befallenen Lymphknoten eingeschlossen (bei MammaPrint®) bzw. die entweder Hormonrezeptor-negativ oder Lymphknoten-positiv waren (bei Oncotype DX™), so dass für den Nutzen dieser Tests für diese Behandlungsgruppe keinerlei Daten vorliegen.

Veröffentlichte Forschungsergebnisse gibt es bis heute kaum. Weitere klinische Forschung ist erforderlich, um festzustellen, ob solche Tests Frauen wirklich helfen, bessere Behandlungsentscheidungen mit Auswirkungen auf bessere Überlebensmöglichkeiten zu treffen.

Weitere randomisierte klinische Versuche sind erforderlich, um die klinische Relevanz dieser Tests und ihren Wert im Verhältnis zu traditionellen prognostischen und Vorhersage-Methoden festzustellen.[8] Eine neue Studie, die dieser Fragestellung nachgeht, ist die Phase III-Studie „MINDACT" („**MI**croarray for **N**ode negative **D**isease may **A**void **C**hemo **T**herapy" etwa: Microarry für Rezeptor-negativen Brustkrebs könnte Chemotherapie vermeiden). MINDACT wird dabei die Risikobeurteilung des Produkts MammaPrint® mit „Adjuvant! Online" (klinisch-pathologische Kriterien, die mit einem Computer-Programm berechnet werden) bei der Auswahl von Lymphknoten-negativen Brustkrebspatientinnen für eine adjuvante Chemotherapie vergleichen. Die ersten Zwischenergebnisse von MINDACT werden 2010 präsentiert. Das Forschungsprojekt ist sehr komplex, eine hinreichende Information über Aufbau und Inhalt steht für interessierte Frauen in deutscher Sprache bisher nicht zur Verfügung. Die Interessenvertretung bei der MINDACT-Studie hat die europäische „EUROPA DONNA international" übernommen. Bisher beteiligen sich Belgien, Holland, Spanien, Frankreich und Slovenien an „MINDACT", mit Stand 16.10.2007 waren laut EORTC 93 Patientinnen in diese Studie eingeschrieben.

Genexpressions-Tests sind kostspielig, und von einer Übernahme der Kosten durch die Versicherung kann zur Zeit nicht ausgegangen werden.[9]

Wie bewertet die National Breast Cancer Coalition (NBCC) Genexpressionsprofile?

Die NBCC, die sich prinzipiell nicht für Produkte ausspricht, bewertet die Aussicht auf Testverfahren, die helfen können, individuelle Tumoren zu charakterisieren und Mittel für die Zuordnung zu spezifisch wirksamen Therapien zu finden, die zu diesen Tumoreigenschaften passen, grundsätzlich positiv.
Die NBCC glaubt, dass sämtliche Tests auf der Basis von Genexpressionsprofilen angemessen validiert und in Studien kontrolliert werden müssen, **bevor sie in Kliniken außerhalb von Forschungsprotokollen verwendet werden**. Aus diesem Grund unterstützt die NBCC weitere Forschung an diesen und anderen solcher Tests. Sie wird Frauen weiterhin ermutigen, ihre Teilnahme an **gut entworfenen** klinischen Versuchen **zu erwägen**, um zu helfen, dieses Ziel zu erreichen.

Die NBCC – Wer ist das?

Die National Breast Cancer Coalition Foundation (NBCC) ist der größte Zusammenschluss von Brustkrebsorganisationen in den USA. Als Basisorganisation setzt sie sich für die aktive Bekämpfung von Brustkrebs als Interessenvertretung von Frauen ein. Sie arbeitet dafür mit relevanten Einrichtungen zusammen. Ganz anders als bei uns in Deutschland existiert damit in den USA ein großer Verbund von

Brustkrebsorganisationen, der die Interessen von Frauen im Zusammenhang mit Brustkrebs einerseits wirksam vertritt und andererseits eine fundierte und weitestgehend neutrale Fraueninformation vorlegt. Diese Situation ist bei uns in Deutschland zur Zeit nicht gegeben und eine neutrale Patientinnen-Information – wie etwa die des National Health Service in Großbritannien – existiert bei uns ebenfalls nicht. Mittlerweile wurde das IQWiG, unser nationales Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, mit der Bearbeitung von Patienteninformationen beauftragt. Dennoch sind gerade Informationen von Frauen und Frauengesundheitsorganisationen für uns ebenfalls unverzichtbar, denn weder die Informationsangebote der Deutschen Krebshilfe e.V. noch diejenige des Krebsinformationsdienstes KID sind bei uns bezüglich aller Fragen und Einzelthemen bei Brustkrebs hinreichend verfügbar, ganz abgesehen davon, dass diese Organisationen beide keine Interessenvertretungen von Frauen sind.

Nachträge 09/2011

Der Deutsche Bundestag hat sich mit den hier vorgestellten Genexpressionstests bereits befasst. In der Drucksache 16/12000 (pdf), Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung, Technikfolgenabschätzung (TA), Zukunftsreport, Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem v. 17.02.2009 heißt es:

> In Bezug auf die klinische Validierung von Genexpressionstests sind die beiden Brustkrebstestsysteme Oncotype DX® und MammaPrint® am intensivsten untersucht. Sie erwiesen sich für die Prognose von Brustkrebs den besten verfügbaren Prognosemodellen wie dem Nottingham Prognostic Index, Adjuvant!Online, den St. Gallen und NIH ConsensusRichtlinien zwar als ebenbürtig, jedoch nicht – wie erhofft – deutlich überlegen.

Und weiter heißt es dort:

> Beispielsweise hat das amerikanische Unternehmen Genomic Health für die im Zuge der Zulassung erforderlichen klinischen Validierungen seines Gentests Oncotype DX® rund 100 Mio. US-Dollar investiert.

In einer Pressemeldung v. 18.08.2011 wirbt der Hersteller des Produkte Oncotype DX, Genomic Health, damit, dass die AOK Rheinland/Hamburg als erste Krankenkasse die Studienteilnahme für 400 Patientinnen an 11 Studienzentren in der Region Rheinland und Hamburg finanziert.

Zum Produkt MammaPrint verweist die NBCC in ihrem neueren, sehr knappen Fact Sheet auf die prospektive, randomisierte Phase III-Studie „MINDACT“, in der Daten von 6.000 Patientinnen von „MammaPrint“ mit „Adjuvant! Online“ verglichen werden sollen. In die TAILORx-Studie, in der „Oncotype DX“ evaluiert werden soll, sollen lt. NBCC über 10.000 Frauen aus 900 Behandlungseinrichtungen in den USA und Kanada eingebunden werden. Ferner verweist die NBCC gegenwärtig [Stand 09/2011] in ihrem Factsheet darauf, dass die Tests zwar breiten Einsatz bei Ärzten fänden, dass jedoch mehr Evidenz notwendig wäre, um zu verstehen, ob sie klinisch nützlich sein könnten.

Anmerkungen & Quellen

1. auch „Genomprofile“ genannt

2. Behandlungentscheidungen basieren gewöhnlich auf Variablen wie Alter und allgemeinem Gesundheitszustand, Tumorgröße, Tumorstadium und Grading, dem Nodalstatus, ob der Tumor positiv auf Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren getestet wurde und ob er HER2/neu-positiv ist. Genauere Informationen sind jedoch nötig, um es Ärzten zu erlauben, individuelle Behandlungen zu den exakten molekularen Eigenschaften des jeweiligen Tumors zu entwickeln.

3. van’t Veer, L, Dai, N, van de Vijver, M, et al. Gene Expression Profiling perdicts Clinical Outcome of Breast Cancer (Genexpressionsprofil sagt klinisches Resultat bei Brustkrebs voraus). Natur, 2002, 415:530 – 536.

4. Wang, Y, Klijn, J, Zhang, Y, et al. Gene Expression Profiles Predict Distant Metastasis of Lymph-Node-Negative Primary Breast Cancer (Genexpressionsprofil kann Fernmetastasierung bei nodalnegativem Brustkrebs vorhersagen) Lancet, 2005, 365:671 – 679.

5. Beide Gensignaturen schließen Cyclin E2, den Origin Recognition Complex (ORC) und das TNF Superfamilyprotein ein.

6. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer (Mulitcenter-Auswertung prognostischer Genexpressionsmuster bei nodalnegativem primären Brustkrebs) J Clin Oncol, 10. Apr. 2006; 24 (11): 1665-71.

7. Am 7. September 2006 hat die FDA einen Entwurf für eine gesetzliche Verordnung für Tests, die Gene und Proteine messen und analysieren oder andere Materialien, die klinische Informationen liefern und die bei Patienten entnommen werden, herausgegeben. Die Regelung soll die Sicherheit bei der Nutzung solcher Tests für Patienten sicherstellen.

8. Es wird z.B. mehr Forschung benötigt, die die Resultate der komplexen Laborversuche bei „MammaPrint®“ und „Oncotype DX™“ mit den einfacheren und besser zugänglichen Tests wie „Adjuvant! Online“ vergleicht. „Adjuvant! Online“ basiert auf einem vom Computer erzeugten Algorithmus, der computergestützt die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens des Tumors berechnet, und zwar basierend auf Alter und allgemeinem Gesundheitszustand im Zusammenhang mit klinischen Indikatoren wie Östrogen- und HER2/neu-Status, Tumorgrading, Tumorgröße und Zahl der positiven Achsellymphknoten.
„Adjuvant! Online“ ist als Hilfsmittel für Ärzte gedacht, die dieses mit ihren Patientinnen ggf. gemeinsam benutzen können:

- http://www.adjuvantonline.com.

- Eine deutsche Version, die sich direkt an Patientinnen wendet, ist als „Adjuvant Consensus“ zugänglich unter: http://www.adjuvantconsens.com. Die simple Berechnung wird eine umfassende ärztliche Beratung aber nicht ersetzen. Sie ist lediglich ein Hilfsmittel.

9. Der Oncotype DX-Test kostet ca. US $ 3.400 und der MammaPrint-Test kostet € 1.650 [Stand 09/2007].

Zum Weiterlesen:

Pressemeldungen verstehen lernen … Die Agendia Pressemeldungen
Oncotype DX – Firmenwebsite „Genomic Health“
Gentest erhält Zulassung – Berichterstattung im Berliner Tagesspiegel (07.08.2007)
Gentests erleichtern die Krebstherapie – Berichterstattung im Handelsblatt (15.01.2008)
Stichwort: Genprofil, Gensignatur

Bibliographie

Gene-Expression Profiles in Hereditary Breast Cancer Hedenfalk, et. al., New England Journal of Medicine, Feb. 22, 2001 (244:539-548), pdf